

T 細胞除去を用いない母子間移植と父子間移植の比較

分担研究者:一戸 辰夫^{1,2} 研究協力者:諫田 淳也^{1,3}

1 日本造血細胞移植学会「HLA と移植成績」ワーキンググループ

2 佐賀大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科

3 自治医科大学附属さいたま医療センター 血液科

[緒言] 難治性造血器疾患に対して迅速な移植の実施を考慮する場合には、さい帯血と並び HLA 不適合血縁者は依然として重要な幹細胞ソースである。2001 年、玉木らは、国内で 1990 年から 1998 年までに実施された親から子に対する移植の後方視的な解析を行い、母親をドナーとする場合の移植成績が父親をドナーとする場合よりもすぐれている可能性を報告した (Tamaki S, et al. Bone Marrow Transplant 2001)。また、その後、イタリアのグループから、純化 CD34 陽性細胞を移植片に用いた HLA 不適合親子間移植においても、母親をドナーとする移植では、父親をドナーとする移植よりも再発率・移植後死亡率が低かったことが報告されている (Stern M, et al. Blood 2008)。これらの報告は、妊娠中に相互の同種抗原への曝露を経験している母子間の特殊な免疫環境が、母親をドナーとする移植における免疫学的合併症や原疾患再発のリスクに影響を与えていることを示唆するものと考えられる。本研究では、今後の HLA 不適合血縁ドナー選択の指針を得るため、さらに多数の移植例を対象として上記の先行研究で得られた知見を検証することを目的とする。

[方法] TRUMP に登録が行われている HLA 不適合血縁者間移植で 1999 年から 2008 年までに移植が実施され、患者の母親あるいは父親がドナーとなっている例のうち、前処置に ATG など T 細胞除去を目的とする薬剤が使用された例や ex vivo T 細胞除去が用いられた例等を除いた 362 例を解析対象とした(表1)。主要エンドポイントは移植後3年目の時点における生存とし、母親をドナーとして実施された移植を基準とする場合の、父親をドナーとして実施された移植のあらゆる原因による移植後死亡に関する補正ハザード比を Cox 比例ハザードモデルを用いて算出した。

[結果] 父親をドナーとする移植群(PD 群, n=126)では、母親をドナーとする移植群(MD 群, n=236)よりも、移植後の死亡リスクが有意に高かった(HR=1.36, 95%CI: 1.03-1.80, P=0.03)。HLA-A, -B, -DR の GVH 方向の不適合抗原数別に解析を行うと、GVH 方向に HLA の不適合が存在しないグループでは PD 群と MD 群の死亡リスクに有意差は認められなかったが、特に GVH 方向に不適合が存在するグループでは、MD 群の死亡リスクが低い傾向が見られた(表2)。

[考察] 今回の解析では、以前の玉木らの報告と同様に、MD 群の移植後生存率が PD 群を上回る傾向が確認された。今後、その要因として、GVHD・再発・治療関連死亡のいずれが寄与しているかについても検討を行っていく予定である。

【付記】 本研究は日本造血細胞移植学会・造血細胞登録一元管理委員会に設置されている「HLA と移植成績」ワーキンググループの研究課題として実施されているものである。

Patient Characteristics	Donor	
	Father (n=126)	Mother (n=236)
Age group, y (%)		
0-15	73 (58)	121 (51)
16 or older	53 (42)	115 (49)
Sex, no. (%)		
Male	59 (47)	98 (42)
Female	67 (53)	138 (59)
Diagnosis, no. (%)		
AML	46 (37)	108 (46)
ALL	66 (52)	99 (42)
CML	7 (6)	19 (8)
MDS	7 (6)	10 (4)
Disease status at transplantation, no. (%)		
Standard-risk	64 (51)	102 (43)
High-risk	60 (48)	127 (54)
Unknown	2 (2)	7 (3)
HLA mismatch in GVH vector, no. (%)		
0 antigen	22 (18)	23 (10)
1 antigen	80 (64)	122 (52)
2 or 3 antigens	24 (19)	91 (39)
Stem cell source, no. (%)		
Marrow	90 (71)	142 (60)
Peripheral blood	36 (29)	94 (40)
GVHD prophylaxis, no. (%)		
Cyclosporin-based	32 (25)	55 (23)
Tacrolimus-based	89 (71)	175 (74)
Others	5 (4)	6 (3)
Year of transplantation, y (%)		
1999-2004	55 (44)	127 (54)
2005-2009	71 (56)	109 (46)

表1:症例背景

	HR (95% CI)	P
Overall survival: paternal donor vs maternal donor		
Zero mismatch at A, B, DR	1.17 (0.47-2.87)	0.737
1 antigen mismatch at A, B, DR	1.39 (0.96-2.02)	0.085
2 or 3 antigen mismatch at A, B, DR	2.02 (1.17-3.50)	0.012

表2:全生存率に対する多変量解析 (GVH 方向の HLA 不適合抗原数別の補正ハザード比)

平成 23 年度第 2 回移植合同班会議

造血幹細胞移植後にシクロフォスファミドを用いた HLA 半合致移植に関する研究

栗田 尚樹、千葉 滋 (筑波大学医学医療系血液内科)

HLA 半合致移植 (以下、ハプロ移植) は、HLA 合致血縁ドナーがない場合やタイミングよく非血縁ドナーが得られない造血器疾患患者における有望な選択肢のひとつである。ハプロ移植では、生着不全、重篤な GVHD、免疫再構築遅延による感染症の克服が課題であり、種々の方法が試みられている。近年、移植後早期のシクロフォスファミド投与 (以下、移植後 CY) を組み合わせたハプロ移植が試みられている。Luznik らは骨髄非破壊的前処置後に 68 名に対してこの方法を用いて移植を行なったところ、重症 GVHD (III-IV) は 6%、TRM は 15% と許容範囲であったが、生着不全が 13% に生じた (BBMT, 2008)。一方、Bacigalupo らは骨髄破壊的前処置との組み合わせで 18 例に対して行ない、全例で生着し (好中球生着中央値: 24 日)、重症 GVHD (III-IV) はなく、1 年生存率も 60% と良好な成績であった (EHA 学会, 2011)。すなわち、骨髄破壊的前処置と移植後 CY を用いたハプロ移植は、(1) 移植した造血幹細胞への悪影響を生じない、(2) 生着不全を予防できる、(3) 重篤な GVHD を予防できる、(4) 移植後の免疫再構築に優れる、などの利点を有することが示唆されている。2011 年 12 月に行なわれた米国血液学会でも、類似の方法を用いた移植の良好な成績が報告されていた。

そこで今回われわれは、Bacigalupo らが用いている方法を、我が国で施行しやすいように変更して実施することとした。

対象患者は、同種造血幹細胞移植適応があり、8/7 または 8/8 の HLA アレル一致の血縁および非血縁ドナーを有さず、4/8-6/8 の HLA アレル一致の血縁ドナーを有する造血器腫瘍患者である。幹細胞ソースは末梢血幹細胞、骨髄のいずれも許容する。前処置は、(1) 全身放射線照射 (12 Gy/6 Fr)、リン酸フルダラビン (150 mg/m²) または (2) 静注ブスルファン (12.8 mg/kg)、リン酸フルダラビン (150 mg/m²)、全身放射線照射 (2 Gy) のいずれかを症例および疾患背景により選択する。シクロフォスファミドを day 3 および day 5 に 50 mg/kg ずつ 2 日間投与することとし、免疫抑制剤としてはシクロスポリン (day -1 から持続静注) および MMF (day -1 から day 30 まで) 2000 mg/日を用いる。

同方法により 1 名に対し移植を行ない、良好な生着が得られた。合同班会議では、この患者の治療経過を含めて発表する。

課題名 マウスモデルを使った HLA 不適合移植後の免疫寛容の誘導に関する検討

研究分担研究者 前田嘉信 岡山大学病院 血液・腫瘍内科 助教

A 研究目的

同種造血幹細胞移植は、白血病などの悪性疾患に対する根治的治療として確立しているが、致命的合併症である移植片対宿主病 (GVHD) は今日なお克服すべき課題である。GVHD は急性 GVHD と移植後期に発症する慢性 GVHD に大別される。慢性 GVHD は急性 GVHD と発症時期が異なるだけでなく、その病態も異なると考えられている。急性 GVHD の基本的メカニズムは次第に明らかとなっており、急性 GVHD のエフェクター細胞が Th1 細胞であるのに対し、これまで慢性 GVHD については Th1/Th2 細胞で病態が十分に説明できていない。そこで我々は Th1、Th2 細胞に続く第三の免疫担当細胞である Th17 細胞の慢性 GVHD への関与を、マウスモデルを用いて明らかにする。また、Th1/Th17 の活性化と相反の関係にある制御性 T 細胞 (Treg) は減弱しており慢性 GVHD を十分に抑制できていないことを明らかにする。

B 研究方法

ドナーに B10.D2、ホストに BALB/c を使ったマウス慢性 GVHD モデルにおいて、IL-17 欠損マウスをドナーに用いて慢性 GVHD 発症が抑制されるかを検討する。次に Th17 細胞への分化を抑制するレチノイン酸を投与し GVHD の抑制、治療効果を明らかにする。また、マウス造血幹細胞移植モデルで、体内の新規 Treg による長期の免疫寛容再構築動態を検討し、m-TOR(mammalian target for rapamycin) 阻害剤による免疫寛容再構築効果を検討する。

C 結果

IL-17 欠損マウスによって慢性 GVHD は、組織学的、臨床的指標でコントロール群と比較し有意に抑制された。レチノイン酸を投与することにより慢性 GVHD が抑制され予防・治療効果を認め、Th17 細胞の慢性 GVHD への関与が明らかとなった。また、逆に慢性 GVHD 発症マウスは新規 Treg による長期の免疫寛容再構築が不十分であり、m-TOR 阻害剤は免疫寛容再構築を進め、慢性 GVHD の発症を抑えた。

D 考察

慢性 GVHD は新規 Treg による免疫寛容の再構築が不十分であることと合わせ Th17 細胞が増加する状態「Treg/Th17 バランスの崩れ」が発症に関与していることが示唆された。

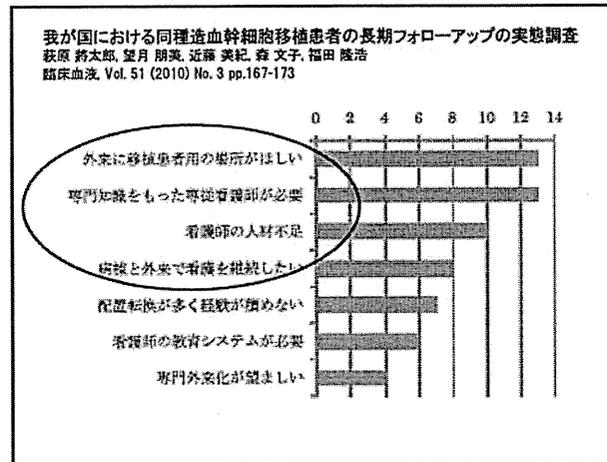
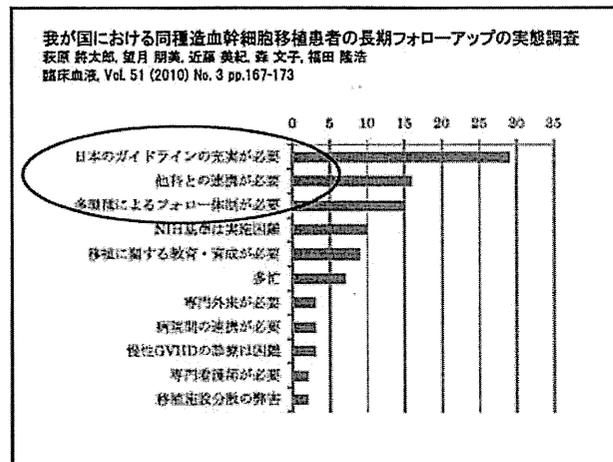
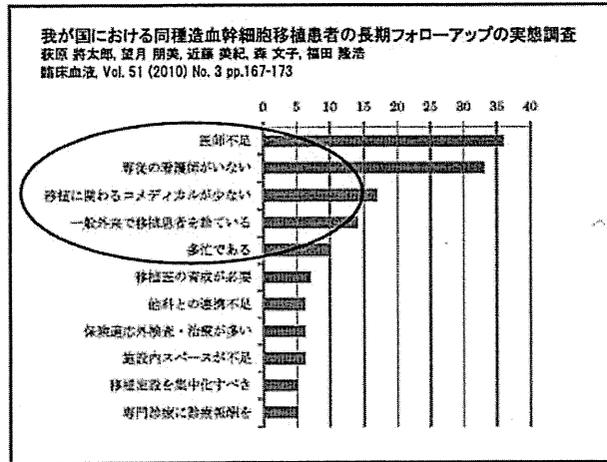
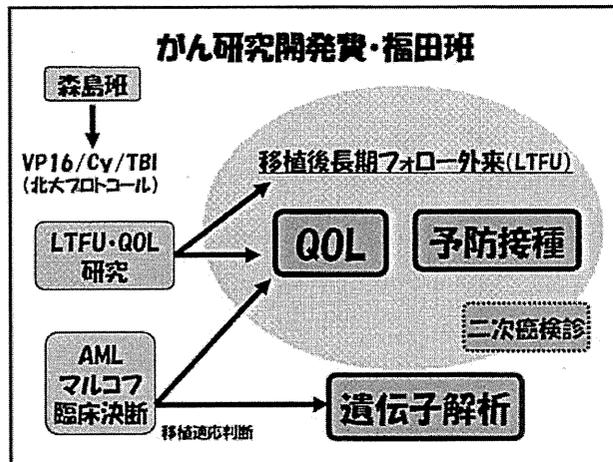
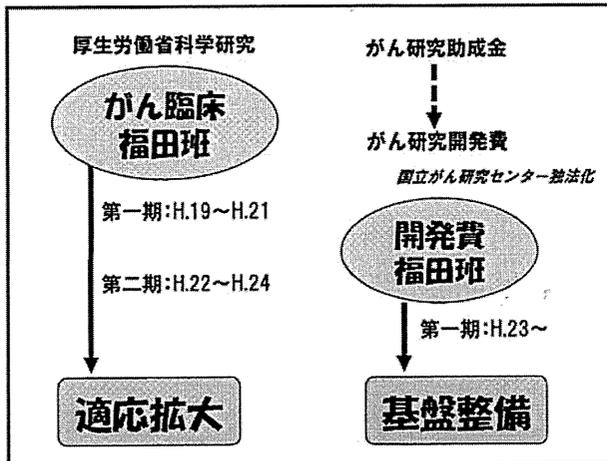
E 結論

Treg/Th17 バランスの崩れが慢性 GVHD 発症に関与し、バランスを改善させ移植後の免疫寛容の誘導にはレチノイン酸と m-TOR 阻害剤が有効であると考えられた。

平成23年度第二回合同班会議 Jan 8, 2012 (Tokyo)

**成人難治性造血器腫瘍に対する
同種造血幹細胞移植療法の治療成績向上につながる
基盤整備のための多施設共同研究:
独立行政法人国立がん研究センター
運営費交付金がん研究開発費
23-A-28**

主任研究者
福田 隆浩(国立がん研究センター中央病院)



移植後6カ月以内

→集団指導による効率化とピアサポートの場の提供

退院指導の復習 免疫抑制剤内服中の感染症対策 治療関連合併症への対処 急性～慢性GVHDへの対処	セルフケア支援 退院指導内容を生活環境や生活パターンにどのように取り入れるか 適時・適量の情報提供 症状や変化を報告できること
具体的な運動方法の助言 ・体力低下・活動耐性の低下に直面している ・身体機能回復に取り組んでいる ・具体的な運動の種類・強度	心理的支援 ・順調な回復への期待と焦燥感を抱いている ・患者本人、家族が不安や焦りなどの気持ちを表出できる環境作り

移植後6カ月～2年以内

→定期的チェックアップと個別相談(全例計画的に)

```

    graph TD
        A[患者さんの状況] --> B[免疫抑制剤の中止  
治療関連合併症の軽快  
GVHD症状コントロールの安定化]
        B --> C[GVHDに対して]
        B --> D[性機能障害への対応]
        C --> E[予防的ケアと対症療法に「備える」  
症状の変化に即座に対応できるように「情報を得る」]
        D --> F[移植による性腺機能障害に対するホルモン補充療法  
GVHDIによる皮膚障害・粘膜障害・生殖器障害への対応]
        E --> G[症状があっても生活を維持できる工夫・不安の軽減  
関節拘縮予防運動  
皮膚・爪の保護的ケア  
生活動作の補助用具などの提案  
じっくり話し合う時間をもつ  
できていることを評価する]
    
```

移植後2年以上

→定期的チェックアップと心理社会的サポートの継続

GVHDやその他の合併症が長期化している場合、不安や抑うつ気分に対処することを支援する場の提供

移植体験を肯定的に振り返り、体験に意味を見いだすこともある移植を通し、病気を乗り越えようとする患者の努力を認め、高く評価し、ともに歩む姿勢で支持的・共感的に関わる

現状の課題

- 任意で来談する方法では・・・
- 支援が必要な患者が必ず来談するわけではない。
- 問題の早期発見、タイムリーな対応に限界がある。
- 適切に必要な支援が行き届かない。

⇒ 移植後患者全例にスクリーニングを含めたフォローアップ 定期的・計画的なフォローアップ

⇒ LTFUチェックアップ項目の妥当性と実施可能性の確認 患者教育内容の計画(集団指導・個別指導) 担当看護師の育成・診療環境の調整

同種造血幹細胞移植後の長期フォローアップシステム実現可能性調査(今年度実施)

同種移植後の患者に対して、以下について定期的にチェックアップするシステムの実現可能性を調査

- ◆現疾患、感染症・GVHD、免疫回復、内分泌・代謝障害、栄養状態、骨代謝、二次がんの有無
- ◆社会生活に関する状態
- ◆移植後の生活の質(QOL評価)

今後の展望

移植後半年以内全例 ぐらしの中の感染予防と基本的スキンケア集団教室	移植後半年以降全例 定期的チェックアップ・セルフケア教育の導入
移植後長期フォローアップユニット構想	
LTFU評価方法確立 GVHD・合併症・感染症の発症や重症化率、社会復帰状況、QOL評価	個別対応の相談支援 感染症・GVHD・合併症 心理的ケア・社会復帰

急性白血病治療後の 生活の質に関する横断的研究

国立がん研究センター中央病院
黒澤彩子 福田隆浩

背景

- 同種移植により高リスク、標準リスク急性白血物の“生存期間”が延長することが過去の研究にて示されてきた
- 移植後無病生存の場合にも、慢性GVHDなどによる身体的精神的症状を長期に有する場合も多く、QOL低下の可能性も加味して治療選択を検討する必要がある
- 2009年に行われた急性骨髄性白血病の寛解後治療に関するマルコフモデルを用いた臨床決断分析では、臨床医が予測した患者のQOLを用いて解析を行った

急性骨髄性白血病に対する寛解後治療 マルコフモデルを用いた臨床決断分析

Table 1. Quality-of-life utilities

	Median	Range
Allo-HCT in CR1		
No relapse without GVHD	0.90	0.60-1.00
No relapse with GVHD	0.60	0.40-0.80
Relapse	0.30	0.20-0.70
Chemotherapy in CR1		
No relapse	0.90	0.80-1.00
Relapse	0.50	0.20-0.80
Second remission	0.80	0.40-0.95
After salvage allo-HCT	0.66	0.10-1.00

35人の血液内科医への評点尺度法を用いたアンケートにより設定
移植後慢性GVHDありの状態のQOLは0.6、移植後再発は0.3

Kurosawa S, *Blood*. 2011

急性骨髄性白血病に対する寛解後治療 臨床決断分析:カナダからの報告

TABLE 2
Outcome Measures with Baseline Values and Plausible Ranges

Outcome variable	Baseline value	Plausible range
Quality of life		
Survivors without recurrent disease consolidated with CT	0.99	0.90-1.00
Survivors without recurrent disease consolidated with EMT	0.92	0.83-0.99
Survivors who developed recurrent disease after CT	0.79	0.45-0.97
Survivors who developed recurrent disease after BMT	0.57	0.33-0.87

12人の内科医への評点尺度法を用いたアンケートにより設定
移植後再発なしの状態のQOLは0.92、移植後再発は0.57

Sung L, *Cancer*. 2003

血液疾患に対する同種移植の成績 マルコフ臨床決断分析:米国からの報告

Quality-of-Life Utilities

	Utility	Range	
		Low	High
RFS after allo-HCT without cGVHD	0.979	0.95	1.00
RFS after allo-HCT with cGVHD	0.9	0.75	1.00
Relapse after allo-HCT	0.57	0.50	0.70

内科医へのアンケート、もしくは過去の文献より設定
移植後慢性GVHDありの状態のQOLは0.9、移植後再発は0.57

Lee SJ, *Ann Intern Med*. 1997; Cutler CS, *Blood*. 2004; Pidala J, *BBMT*. 2009

問題点

- 血液疾患治療後のQOLについて、患者自身から得られたデータはまだ少なく、今までに行われた血液領域の臨床決断分析では、臨床医によるQOL効用値が用いられている
- 特に急性白血病に対して化学療法によって治療を終了した場合のQOLの変化を調査した研究は世界でも非常に少ない
- 同じ健康状態について臨床医が設定する効用値は様々でありばらつきがある

Quality of life in patients with acute myelogenous leukemia in prolonged first complete remission after bone marrow transplantation (allogeneic or autologous) or chemotherapy: a cross-sectional study of the EORTC-GIMEMA AML 8A trial

R. Zittoun¹, S. Sucini², M. Watson³, G. Solbu⁴, P. Minns⁵, F. Mandelli⁶, P. Stryckmans⁶, M. Peetermans⁷, J. Thaler⁸, L. Resegotti⁹, M. Dandeno¹⁰ and R. Willemze¹⁰

¹Department of Hematology, Hôpital Des Fous, France; ²EORTC Data Centre, Brussels, Belgium; ³The Royal Marsden NHS Trust and Institute of Cancer Research, UK; ⁴Department of Hematology, St Radboud University Hospital, Nijmegen, The Netherlands; ⁵Università La Sapienza, Rome, Italy; ⁶Immunology Research, Brussels, Belgium; ⁷Department of Hematology, University Ziekenhuis Antwerpen, Belgium; ⁸Department of Internal Medicine, Innsbruck, Austria; ⁹Ospedale Molinette, Turin, Italy; and ¹⁰Department of Hematology, University Hospital, Leiden, The Netherlands

EORTC Quality of Life Questionnaireを用いて、EORTC-GIMEMA

AML 8A trialに参加した患者の中から、同種移植群35人、自家移植群29人、化学療法群34人を対象に行われたアンケート調査

身体的症状や外来受診の頻度のほか、性機能に関するQOLが、同種移植<自家移植<化学療法の順で低下していた

急性白血病の患者自身によるQOL評価

Zittoun R, *Bone Marrow Transplant*, 1997

Who should measure quality of life, the doctor or the patient?

M.L. Slevin¹, H. Plant¹, D. Lynch¹, J. Drinkwater² & W.M. Gregory³

¹ICRF Department of Medical Oncology, St. Bartholomew's and Homerton Hospitals; ²Department of Psychological Medicine, St. Bartholomew's Hospital; and ³Clinical Operational Research Unit, University College, London, UK.

Table 1 LASA and FPS^a correlations (Kendall's τ)

	Patient vs. doctor (n = 100)		Patient vs. relative (n = 50)		Doctor vs. relative (n = 50)	
	LASA	FPS	LASA	FPS	LASA	FPS
QOL	0.31	0.39	0.50	0.53	0.38	0.58
Anxiety	0.36	0.50	0.41	0.54	0.34	0.48
Depression	0.35	0.47	0.52	0.54	0.29	0.42

患者自身と医師の答える結果には大きな差があり、また、医師間でもばらつきが大きかった

一臨床医の予測するQOL効用値は必ずしも患者自身の経験しているQOLを正しくは表していない

→患者さん自身に答えていただく調査を行うべき!

Slevin ML, *Br J Cancer*, 1988

急性白血病治療後の生活の質に関する横断的研究

患者さん自身に急性白血病治療後のQOL評価をしていただく全国調査を開始しました

目的

- 急性白血病に対する治療後のQOLを横断的に調査し、健常人のQOLとの差を検証する
- 疾患や治療法、患者年齢、治療終了からの期間などによるQOLの差、また社会生活によるQOLへの影響について検証する
- マルコフモデルを用いた臨床決断分析の手法を用いて治療選択ごとのQOL補正生存年数を比較する
- 患者へのアンケートにより得られた情報をもとに、治療終了後の患者の生活における問題点を評価し、参加者自身へもフィードバックを行う

対象

適格規準

- ① AMLもしくはALLと診断された
- ② 調査時20歳以上
- ③ 過去にAMLもしくはALLに対して化学療法、また移植による治療を行った
- ④ 本研究を通知された患者のうち、同意が取得できた患者

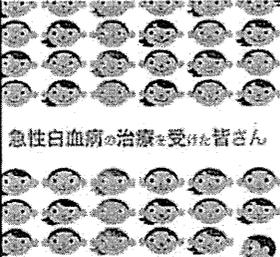
除外規準

- ① 入院治療中である
- ② 体調・病状などの影響で本人による質問紙への回答が困難
- ③ 日本語でのコミュニケーションが不十分

調査項目

1. MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36)
健康状態を測る調査票で、8つの健康概念(身体機能、日常役割機能、体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能、心の健康)を測定するための複数の質問項目から成り立つ
2. EuroQol 5 Dimension (EQ-5D)
5項目(移動の程度、身の回りの管理、ふだんの生活、痛み・不快感、不安・ふさぎ込み)からなる3段階選択式回答法と、評点尺度法による患者の健康状態の自己評価により構成されている
3. Functional Assessment of Cancer Therapy-Leukemia(FACT-Leu)
がん治療一般に当てはまる質問事項と白血病患者に特異的な質問事項からなる健康関連QOL評価尺度
4. 疾患、治療内容などの対象者の背景に関する質問紙
5. 社会生活についての質問紙

研究のながれ



急性白血病の治療を受けた皆さん

退院後の生活の質に関するアンケート調査にご参加ください!

- > 患者会、全国の血液内科外来を介して、パンフレットを配布
- > 仮同意を頂いた参加者の方へ、当院の研究事務局より正式な説明同意文書とアンケート一式を送付
- > 本同意を頂いた参加者の方から、返信用封筒を用いて事務局へ同意書とともにアンケートを返送いただく
- > 調査期間は2011年8月より1年
- > 解析は2012年8月以降

問題点

- ◆ 横断的研究であり、個人個人の治療終了後の経時的なQOL変化は評価できない
- ◆ 実際の参加者と、非参加者(研究について知る機会がない、パンフレットを配布されたが同意をしない)との背景の差の評価が困難
- ◆ 疾患・治療情報については患者自身に調査を行うため、不確かな情報である可能性

血液疾患患者のQOLについては、本邦のデータがまだ少なく、是非、多くの患者さんにこの研究を知っていただきたいと考えております。

是非、外来などを通して対象となる患者さんへお声をかけていただけますと幸いです。研究計画書など詳細な情報をご希望の先生方へも書類をお送りいたします。

この研究では、先生方にご調査をいただくことは一切ありません。

また、本研究は疫学研究に関する倫理指針に則った形で国立がん研究センターの倫理審査委員会にて承認されております。先生方の各施設での倫理審査は不要です。

同種造血幹細胞移植後の 肺炎球菌ワクチンの安全性・有効性 を検討する臨床試験

国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科
 沖中 敬二、福田 隆浩
 大阪大学 微生物病研究所 感染症国際研究センター
 国際感染症学研究グループ 大石 和徳

平成23年度第2回合同班会議 Jan 8, 2012 (Tokyo)
 「成人難治性造血器腫瘍に対する同種造血幹細胞移植療法の治療成績向上につながる
 基盤整備のための多施設共同研究」

HSCT患者におけるIPDのリスク

Prospective population-based surveillance
 347/10万人・年 対 11.5/10万人・年
 (95%CI: 17.8–50.8, $p < 0.00001$)

実際の移植患者コホート内での発症は14例
 うち3例が5年以内にワクチン接種済み

BMT 2008; 41: 743

ワクチンの効果の推察

MDACCでの造血幹細胞移植後の7888例

肺炎球菌感染症 47例 死亡 6例

肺炎球菌ワクチン接種後の発症

死亡 0例

5例

Medicine (Baltimore) 2007; 86 (2): 69

肺炎球菌ワクチン

- PPV (Peumococcal Polysaccharide Vaccine)
- PCV (Peumococcal Conjugate Vaccine)

- 移植後患者での効果はPCV7>PPV23 (米国)
 - PCV7より有意に効果の劣るserotypeあり

Clin Infect Dis. 2007; 45: 1576

- 移植後1年間での3回接種 (ヨーロッパ)
 - 有効な抗体価を獲得できるのは64–82%

Clin Infect Dis 2009; 48: 1392–1401
 Clin Infect Dis 2007; 45: 1576–1582
 Blood 2007; 109: 2322–2326

PCV13 (Peumococcal Conjugate Vaccine)

PCV7が導入されたことによりカバーされないserotypeの発症が増えてきた (米国)

JAMA. 2007;297:1784–92/J Infect Dis. 2010; 201: 32

→2010年2月24日 FDAが小児に対して認可

米国小児科学会のStatement Pediatrics. 2010; 126: 186

- PCV13へのスイッチを推奨
- 2歳以上のハイリスクの小児にはPPV23の接種

最近の米国の報告ではPPV23に含まれていてPCV13に含まれないserotypeでのIPD→約15%

J Infect Dis. 2010; 201: 32



Guideline

Guidelines for Preventing Infectious Complications
 among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients:
 A Global Perspective

Murice Tardif, Tam Osher, Hermann Einsele, Ronald Greig, Kurt Szipkowitz, Jit Sarkar,
 John R. Wingard, JoAnne H. Young, Michael A. Beach

欧米: 移植後3–6ヶ月後 3–4回接種
 PCV 3回後にPPV23 1回(BII)
 →カバーするserotypeを広げるため

Biol Blood Marrow Transplant 15: 1143–1238 (2009)

日本: 移植1年後を目処 1回接種
 PPV23 1回



PPV23の効果

・抗体価

- ・接種後に有効な抗体価を維持していたのは19%

Transplantation. 1994; 57(5): 677

・臨床効果

- ・移植後6ヶ月後のPPV14を接種した患者の12.8%が肺炎球菌感染症を発症した
- ・約半分はワクチンに含まれる血清型

Arch Intern Med. 1983;143(9):1735

背景・目的

- ・PCV13 3回 + PPV23 1回接種を行う臨床試験を計画中であるが、国内未承認薬のため、試験開始まで時間がかかる
- ・本邦のガイドラインで推奨されているPPV23 1回接種の効果、及び効果に影響を与える因子、副作用について検討する
- ・対象は、移植後1年以上経過した同種移植患者
- ・PCV13試験時に行うELISA IgG, OPK titer測定のfeasibilityを確認する

評価項目

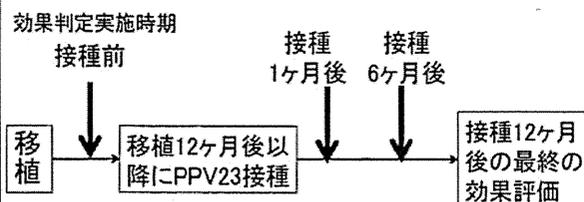
・主要評価項目

- ・成人におけるPPV23 1回接種の有効性と安全性
 - 以下のポイントでELISA及びOPKのチェック
 - PCV接種前/接種1ヶ月、6ヶ月、12ヶ月後

・副次的評価項目

- ・移植後日数、免疫回復指標とワクチン効果との関連
- ・免疫抑制剤の種類/用量とワクチン効果との関連
- ・GVHDとワクチン効果との関連
- ・観察期間中のIPDの発症頻度、血清型

Study design



対象

- ・初回同種造血幹細胞移植施行後血液疾患症例
- ・20歳以上65歳未満
- ・基礎疾患、移植前処置、急性GVHD予防の種類は問わない(ただし原疾患の再発例は除く)
- ・プレドニゾン 1mg/kg以上の投与が必要な活動性GVHDがない
- * IgG値やCD4陽性細胞数などの免疫回復指標を患者選択基準として用いるかどうか要検討

効果判定方法

・抗肺炎球菌IgG抗体(ELISA)

- ・有効な抗体価や反応の定義が定まっていない
- ・HSCT後に作られた抗体そのものの有効性

・Opsonophagocytic killing (OPK) titer

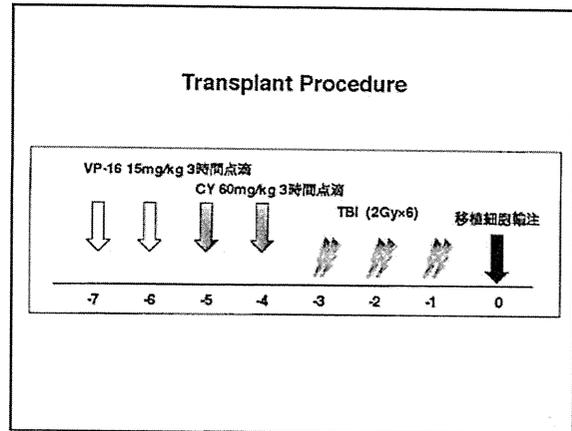
- ・小児の中耳炎の臨床効果においてELISAより良い相関
 - Vaccine. 2007; 25(11): 1962-1968
- ・造血幹細胞移植患者において、ELISAと有意な相関関係が認められた
 - BMT. 2010; 45, 1423-1426
- ・ELISA IgGよりもOPK titerの方が小児の侵襲性肺炎球菌感染症に対する防御免疫能の良い指標である
 - IDSA 49th annual meeting 2011

成人難治性造血器腫瘍に対する同種造血幹細胞移植療法の治療成績向上につながる基盤整備のための多施設共同研究
(がん研究開発費23-A-28)研究代表者 福田 隆浩

急性リンパ性白血病患者に対する中等量VP-16、シクロfosファミド、全身放射線照射(Medium-dose VP/CY/TBI) 前処置を用いた同種造血幹細胞移植法の有用性の検討
～臨床第II相試験～

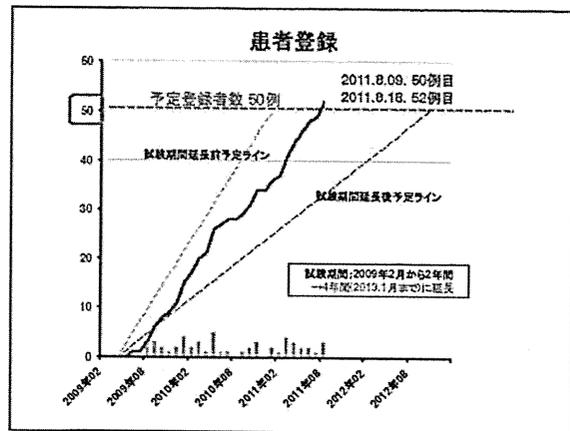
(C-SHOT試験番号0901/UMIN ID 1672)

北海道大学病院造血細胞治療センター/血液内科
置松明男、今村雅寛



Eligibility

- 1.疾患: ALL、ABL ... L3は除外
- 2.年齢: 15歳～49歳
- 3.血液学的完全寛解...non-CR例は除外
- 4.初回移植症例
- 5.PS 0-2、主要臓器能が保たれている
- 6.移植細胞: BM, PBSC...CBは除外
- 7.HLA表現型6座一致ナニ
- 8.文書で同意が得られた患者



IRB通過施設

1 北海道大 血液内科	19 富山大 血液内科
2 札幌北協病院 血液内科	20 北海道がんC 血液内科
3 東京都立駒込病院 血液内科	21 三重大病院 血液内科
4 愛知県がんC血液・細胞療法科	22 山梨大 血液内科
5 滝田総合病院 血液腫瘍内科	23 島根県立中央病院 血液内科
6 札幌医大 内科学第一講座	24 名鉄病院 血液内科
7 市立札幌病院 血液内科	25 日本医大病院 血液内科
8 東海大 血液内科	26 大分大 血液内科
9 徳島大 血液内科	27 岩手医大 血液・腫瘍内科
10 横浜市大市民総合医療C 血液内科	28 大塚市大 血液腫瘍制御学
11 秋田大学 第3内科	29 徳島県立がんC 血液内科
12 札幌医大 第4内科	30 福島県立医大 循環器・血液内科
13 江南厚生病院 血液・腫瘍内科	31 鹿の門病院 血液科
14 岡山大学 血液・腫瘍・呼吸器内科	32 和歌山県立医大 血液内科
15 名古屋第一赤十字病院 血液内科	33 市立旭川病院 血液内科
16 市立国領病院 輸血・細胞治療C	34 新潟大 高密度無菌治療部
17 九州大 血液・腫瘍内科	35 豊田大 血液内科
18 信州大 血液内科	36 国立がんC中央病院 造血幹細胞移植科

症例登録施設

名古屋第一赤十字病院 血液内科	8例
東海大 血液内科	7例
横浜市大市民総合医療C 血液内科	6例
北海道大 造血腫瘍治療C	6例
信州大 血液内科	3例
札幌北協病院 血液内科	3例
新潟大 高密度無菌治療部	3例
和歌山県立大 血液内科	3例
都立駒込病院 血液内科	2例
徳島大 血液内科	2例
秋田大 第3内科	1例
山梨大 血液内科	1例
高松県立中央病院 血液内科	1例
岩手医大 血液・腫瘍内科	1例
大阪市大 血液腫瘍制御学	1例
市立旭川病院 血液内科	1例
豊田大学病院 血液内科	1例
国立がんC中央病院 造血幹細胞移植科	1例
徳島県立がんC 血液内科	1例

11.12.19

有害事象報告

1. 急送報告義務のある有害事象
 以下の有害事象発生時、発症後72時間以内に「有害事象急送1次報告書」に記入してデータセンターにFAXを送信する(1次報告)。より詳しい報告書(有害事象通常報告書)を14日以内にデータセンターにFAX送信する(2次報告)。
 ・移植後100日までのすべての死亡
 ・生体不全および2次性生体不全
 ・予測されないgrade 4の非血液毒性

2. 通常報告義務のある有害事象
 以下の有害事象発生時、「有害事象通常報告書」に記入して発症後14日以内にデータセンターにFAXする。
 ・予測されるgrade 4の非血液毒性
 ・移植後101日以降の死亡でプロトコール治療との因果関係が否定できないもの
 ・2次性悪性腫瘍
 ・永続する障害
 ・その他重大な医学事象

Endpoint

同種移植が適応となる成人ALL患者を対象として、「本前処置が、良好な移植後1年EFSをもたらし」という仮説を検証する。

★プライマリーエンドポイント: 移植後1年EFS
 (イベント: 再発または死亡)

○セカンダリーエンドポイント
 ・1年/2年全生存率 (OS)
 ・2年EFS
 ・Day 100 /1年NRM
 ・Day 28までの治療関連死亡率
 ・Day 100/1年再発率
 ・好中球/血小板生着割合
 ・急性/慢性GVHDの発症頻度/重症度
 ・移植後感染症の発症頻度
 ・晚期障害/二次性悪性腫瘍の発症頻度
 ・サブクラス解析

症例報告書(CRF)

・登録適格性確認票	紙
・移植後14日報告書	TRUMPのみ
・移植後100日報告書	TRUMP+紙
・移植後1年報告書	TRUMP+紙
・移植後2年報告書	TRUMPのみ

基本的にTRUMPのデータベースの調査項目に準じる
 (TRUMPに含まれていない項目は別途記載が必要)

※本試験においてはTRUMPにおいて記載される電子データについては、TRUMP提出データのコピーを記憶媒体CD-R等で郵送する。

事務局/データセンター

○研究事務局
 北海道大学病院造血腫瘍治療センター/血液内科 重松明男
 〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目
 TEL: 011-706-7214 FAX: 011-706-7823
 E-mail: shigema@med.hokudai.ac.jp

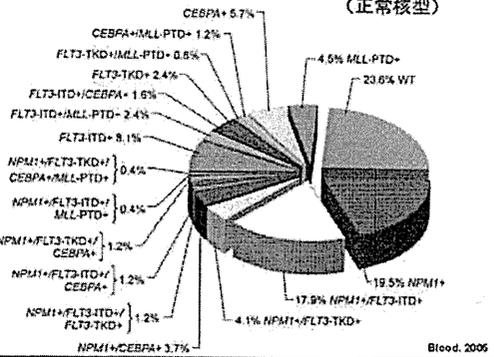
○データセンター
 特定非営利活動法人(NPO) 血液疾患臨床研究サポートセンター
 Center for Supporting Hematology-Oncology Trials(C-SHOT)
 TEL: 052-719-1983 FAX: 052-719-1984
 E-mail: support@c-shot.or.jp

おかげさまで症例登録が完了できました。
 大変ありがとうございました。
 今後ともご協力の程お願い申し上げます。

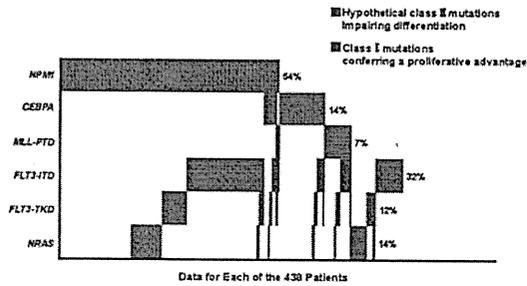
急性骨髄性白血病における 遺伝子解析

国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科
黒澤 彩子 福田 隆浩
日本医科大学 血液内科
山口 博樹

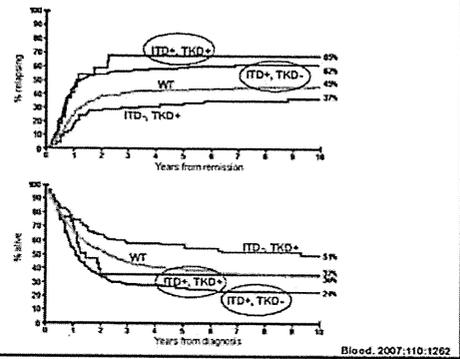
AMLにおける遺伝子異常の重要性 同じ染色体リスク群であってもヘテロな集団である (正常核型)



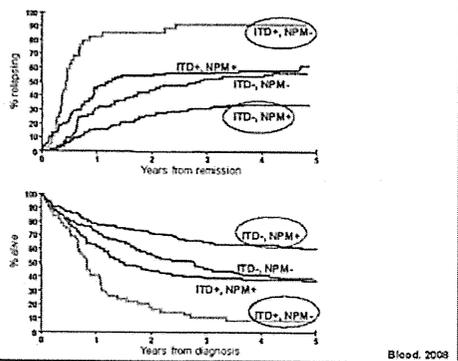
AMLにおける遺伝子異常の重要性 AMLにおける遺伝子変異 (60歳以下、正常核型)



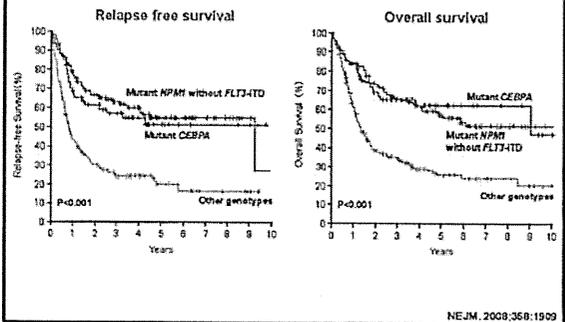
AMLにおける遺伝子異常の重要性 予後因子としてのFLT3遺伝子変異(60歳以下、M3は除く)

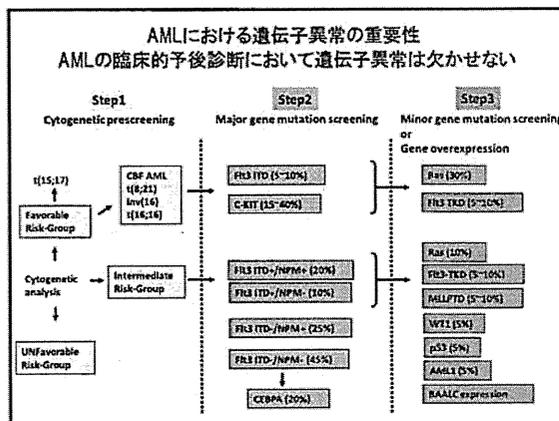
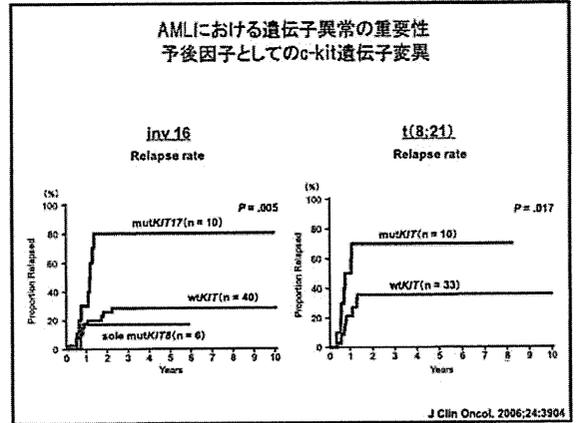
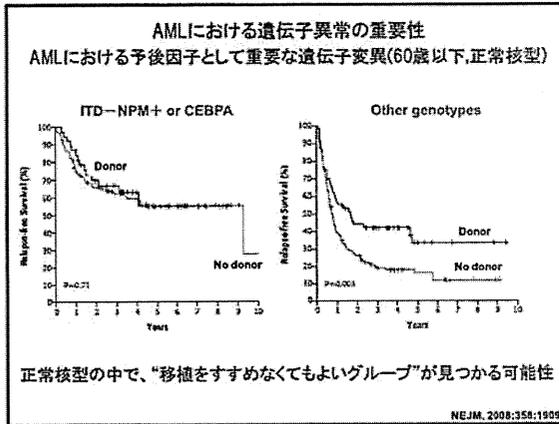


AMLにおける遺伝子異常の重要性 予後因子としてのFLT3遺伝子変異(60歳以下、M3は除く)



AMLにおける遺伝子異常の重要性 AMLにおける予後因子として重要な遺伝子変異(60歳以下、正常核型)





急性骨髄性白血病における
遺伝子解析

「疫学研究に関する倫理指針」に則った形で2011年
5月13日、国立がん研究センターの倫理審査を通過
しました

目的

- 急性骨髄性白血病の初発時、または再発時の骨髄・末梢血プレパラートを用いて、後方視的に遺伝子変異解析を行い、予後との関連を検討する
- 遺伝子変異による寛解後治療についてマルコフモデルを用いた臨床決断分析を行う

対象

2009年に行われた第一寛解期AMLのマルコフモデルを用いた臨床決断分析の際に構築された2528例のデータベースの中から、症例を抽出する予定とした

↓

標準リスクAML 1108例
CBF関連AML 768例

症例数も十分ある！と思っていたのですが・・・

対象...

- MDS overt leukemiaを除外
 - 御参加いただける施設は約1/3
 - データベース上にある症例のうち、
プレパラートが保管されている症例は更に約半数
 - DNA抽出→解析が可能となりうる芽球割合を満たす
- ↓
- 標準リスクAML ~~120~~例 150例...
CBF関連AML ~~20~~例 50例...

症例数を増やす必要があります！

第一寛解期AMLのマルコフモデルを用いた臨床決断分析データベースにすでに臨床情報がある症例のみを対象とすることを考えておりましたが、症例数が不足

↓

既存データベースに登録されていない新たな症例についても後方視的に登録を募集することを検討しております。

新規登録対象

1999年1月から2011年12月にWHO分類により
CBF関連AML、標準リスクAML、Unknownリスク
AMLと診断され、第一寛解を達成した16歳から
70歳の症例

- ★すでにご協力いただいているご施設の近年の症例
 - ★新たにご参加いただく施設の症例
- 新たに症例の登録を募集いたします

方法

- 第一寛解期AMLの臨床情報調査
疾患・治療情報について、A4用紙1枚程度の調査票を作成いただきます
- 保存検体の提供
各施設に保管されている対象症例の保存済みの骨髄・末梢血の塗抹プレパラート、ペレット検体、DNA検体を匿名化のうえ、ご提供いただきます

方法

- 遺伝子解析
各施設より提供された検体は臨床情報データベースと連結可能匿名化を行われた状態で日本医科大学生命科学センターへ郵送される
保存プレパラートよりDNAを抽出し、Direct Sequencingもしくは高感度遺伝子変異検索法により下記について解析
- 標準リスクAML:Flt3、NPM1、CEBP α
CBF-AML:c-kit、Flt3

- ◆ AMLの遺伝子変異は重要な予後因子の一つであり、すでに欧米では予後判断に用いられはじめておりますが、本邦では保険医療として認められておらず、実地臨床では行われておりません
- ◆ 今回の研究は、本邦におけるAMLの予後予測における遺伝子変異の重要性を示すことができるだけでなく、保存プレパラートを用いた遺伝子検索の実用性を示すことにもなり、今後の実地臨床において有用な結果が導き出せることが期待されます

厚生労働科学研究：免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

「移植細胞源を異にする非血縁造血細胞移植の組織適合性に基づく成績向上と移植選択アルゴリズムの確立に関する研究」森島班 (H23-免疫一般-010)

平成23年度 第2回研究会議プログラム

平成24年1月8日午後1時30分～午後3時00分 東京医科歯科大学

1. 非HLA 遺伝子多型解析 (司会 村田 誠)
 - 1) 統合解析 (重み付け解析) (10分)
松尾恵太郎 (愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部)
統合解析グループ
 - 2) 非血縁者間同種骨髄移植における免疫調整遺伝子多型解析 (7分)
高見昭良、Jルイスエスピノーザ、中尾眞二 (金沢大学附属病院輸血部・血液内科)
 - 3) 移植後肺合併症とレニンアンギオテンシン系 (7分)
鬼塚眞二 (東海大学血液内科)
2. 非血縁者間 HLA 不適合移植の可能性 (司会 森島泰雄)
 - 1) HLA 適合度に基づく非血縁骨髄移植とさい帯血移植の比較解析 (10分)
熱田由子 (名古屋大学)
 - 2) HLA-A、B、DR 6抗原適合非血縁者間移植におけるアリル不適合の影響の年次変化
～日本造血細胞移植学会 HLAと移植成績WGの解析～ (10分)
神田善伸 (自治医大さいたま医療センター 血液科)
 - 3) 非血縁移植における HLA ハプロタイプ適合の可能性 (10分)
森島聡子 (藤田保健衛生大学 血液内科)
 - 4) 非血縁者間 HLA 不適合移植の今後の取り組み (5分)
森島泰雄 (愛知県がんセンター研究所)
3. さい帯血移植における組織適合性解析 (司会 高梨美乃子)
 - 1) NK 細胞受容体 KIR 適合性とさい帯血移植成績 (10分)
屋部登志雄 中本貴之 東史啓 柏瀬貢一 佐竹正伯 高梨美乃子
(東京都赤十字血液センター)
松本加代子 福森泰雄 神前昌敏 (大阪府赤十字血液センター)
 - 2) さい帯血移植成績に関与する多型遺伝子に関する研究プロトコール (5分)
さい帯血移植組織適合性共同研究グループ
4. HLA-loss of heterozygosity (LOH) (司会 小川誠司)
 - 1) 再生不良性貧血における 6pUPD による特定アレルの欠失 (10分)
佐藤亜以子 (東京大学がんゲノミクスプロジェクト) 片桐孝和 (金沢大学第三内科) 柏瀬貢一 (東京都赤十字血液センター) 森島聡子 (藤田保健衛生大学) 森島泰雄 (愛知県がんセンター) 中尾眞二 (金沢大学第三内科) 小川誠司 (東京大学がんゲノミクスプロジェクト)
 - 2) 移植後の HLA/6p-UPD は腫瘍細胞以外でもおこる (10分)
佐治博夫、小島裕人 (HLA研究所)

免疫アレルギー-疾患等予防・治療研究事業
「移植細胞源を異にする非血縁造血細胞移植の組織適合性に基づく
成績向上と移植選択アルゴリズムの確立に関する研究」班
(H23-免疫一般-010)
平成 23 年度第 2 回班会議

研究課題

移植に関する組織適合性抗原の統合解析

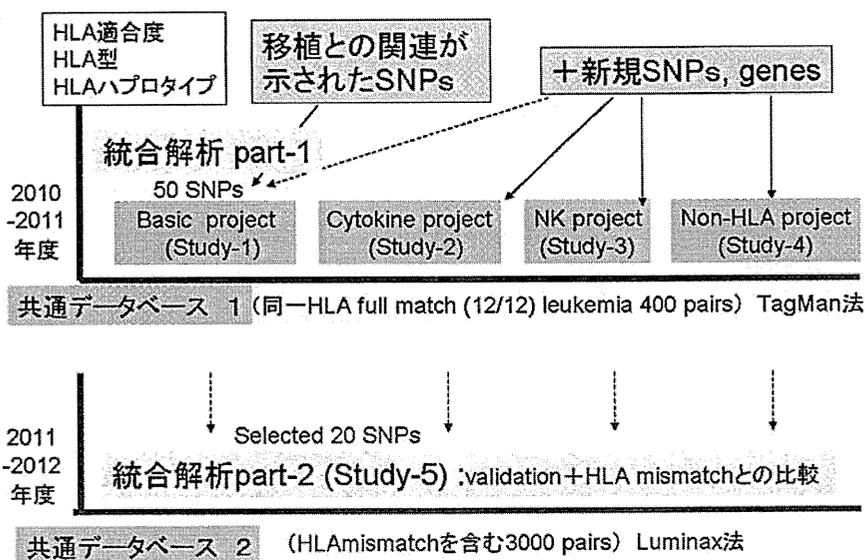
松尾恵太郎（愛知県がんセンター研究所）

背景と目的

JMDP を介した UR-BMT における移植成績とドナー・患者の組織適合性との関連解析により、移植免疫反応に関与する HLA 抗原、HLA 領域の非 HLA 遺伝子、HLA 領域以外の遺伝子とその多型が明らかになってきた。しかしながら、同定された個々の遺伝子とその多型が、全体の遺伝子とその多型と比較してどの程度の影響を与えているかは明らかでない。このため、HLA 抗原と一部の遺伝子 (KIR など) を除いては組織適合性に基づくドナー選択に用いられていない。本研究は、共通のデータベース・試料に基づき個々の遺伝子とその多型の影響度を明らかにすることを目的とする。本研究により確立された統合データベース (試料も含む) を公開・提供し、今後の日本における移植関連組織適合性研究の基盤とすることを目的とする。

実施計画

統合解析概念図



方法：統合解析 Part 1

1) 症例・資料 (共通データ・資料ベース 1)

JMDP データベースより、以下の 5 条件を満たす 409 ペアーを選択。